

# Смешанная криоглобулинемия, гломерулонефрит и ANCA: эссенциальный криоглобулинемический или ANCA-ассоциированный васкулит?\*

П. Лампрехт, В.Г. Шмитт, В.Л. Гросс

Ревматологическая клиника Бад Врамштадт и ревматологическая поликлиника, Медицинский Университет Любека, Германия

## Mixed cryoglobulinaemia, glomerulonephritis and ANCA: essential cryoglobulinaemic vasculitis or ANCA-associated vasculitis?

P. Lamprecht, W.H. Schmitt and W.L. Gross

*Ключевые слова: гломерулонефрит, гепатит, интерферон-α, смешанная криоглобулинемия, ANCA, васкулиты.*

Антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНКА) традиционно ассоциируются с некоторыми первичными системными васкулитами (ПСВ), такими как гранулематоз Вегенера (ГВ), микроскопический полиартериит (МПА) и синдром Чардж-Стросса (ЧСС), имеющими сходную клиническую симптоматику и являющимися «малоиммунными» по иммуногистологическим проявлениям. Эта группа первичных системных васкулитов определяется как «АНКА-ассоциированные васкулиты» (ААВ). Эссенциальные смешанные криоглобулинемические васкулиты (ЭСК), напротив, клинически гетерогенны и иммунологически характеризуются потреблением комплемента и наличием иммунокомплексных депозитов. Кроме того, они АНКА-негативны.

В настоящем сообщении мы представляем двух больных с системным васкулитом, у которых выявлялись cANCA (протеиназа 3-АНКА в одном случае) в сочетании с гломерулонефритом и различными экстраренальными проявлениями васкулита. В обоих случаях предполагался ААВ, однако обнаружение криоглобулинемии II типа в сочетании с гипокомплементемией и гистологически доказанными иммунными комплексами в клубочках позволили поставить диагноз смешанного криоглобулинемического васкулита, который в одном из этих случаев был ассоциирован с гепатитом С.

Не утверждая понятия «ложно-положительных» cANCA при ЭСК, мы обсуждаем методы дифференциальной диагностики и различные современные подходы к лечению.

Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) are generally believed to be strongly associated with some primary systemic vasculitis (PSV), such as Wegener's granulomatosis (WG), microscopic polyangiitis (MPA), and Churg-Strauss syndrome (CSS), which have some clinical manifestations in common and are 'pauci-immune' by immunohistology. This group of PSV has thus been termed 'ANCA-associated vasculitis' (AAV). By contrast, essential mixed cryoglobulinaemic vasculitis (EMC) are clinically heterogeneous and characterized immunologically by complement consumption and by immunocomplex depositions; they are also characteristically ANCA-negative.

We report here on two SV-patients in whom the detection of cANCA (proteinase 3-ANCA in one case) in conjunction with glomerulonephritis and various extrarenal vasculitic lesions was suggestive of an AAV. However, demonstration of type II cryoglobulinaemia, and histological proof of immunocomplexes in the glomerulus led to the diagnosis of an EMC, which was associated with hepatitis C virus (HCV) infection in one of the cases.

Against the setting of 'false positive' cANCA in EMC, we discuss the differential diagnostic steps as well as current differential therapeutic approaches.

### Введение

Ошибочно считать, что положительный тест на АНКА означает диагноз АНКА-ассоциированного

васкулита, если это одновременно не подтверждено другими клиническими, серологическими и гистологическими исследованиями. В настоящем сообщении представлены два клинических наблюдения, которые

\* Публикуется по согласованию с автором и с разрешения Oxford University Press

иллюстрируют возможность такой диагностической ошибки.

### **Наблюдение первое**

Больная 60 лет. Поступила в наше отделение в мае 1996 г. В анамнезе: в течение 6 лет геморрагические высыпания на ногах, выступающие над поверхностью кожи, и небольшие отеки ног. За год до госпитализации диагностирован нефротический синдром (протеинурия до 3,9 г/сутки неселективного типа, смешанная – клубочковая и канальцевая). Гистологический диагноз кожного васкулита и мезангиопролиферативного гломерулонефрита (гистологию см. ниже) был установлен соответственно за 6 лет и за 1 год до поступления в клинику. Около 2 лет беспокоит ксерофтальмия, но других признаков синдрома Сьогрена и антител к SS-A (Ro) или SS-B (La) выявлено не было. Кроме того, отсутствовали признаки и симптомы, характерные для группы васкулитов, поражающих малые сосуды, в частности, не было клинических проявлений поражения дыхательных путей. Тем не менее, были обнаружены АНКА (см. ниже). Эпизодов желтухи в анамнезе также не было. Пациентка перенесла ранее две большие операции – удаление доброкачественной опухоли правой молочной железы в 60-е годы и ушивание язвы желудка в 70-е. Переливания крови никогда не производились.

При физикальном обследовании отмечались выраженные геморрагические высыпания и отеки нижних конечностей. Артериальное давление 160/80 мм рт.ст. Выслушивалось грубое, низкого тембра мезасистолическое «мурлыканье» с максимумом во II межреберье справа, проводившееся на обе сонные артерии. Отмечалась одышка при нагрузке. Известно, что за месяц до поступления (в апреле 1996 г.) при коронарографии и вентрикулографии выявлены аортальный стеноз с градиентом давления между левым желудочком и аортой 50 мм рт.ст. и стеноз на 50% левой передней огибающей артерии. Со стороны органов брюшной полости и нервной системы патологии не обнаружено.

При лабораторном исследовании: креатинин плазмы крови 1,3 мг/дл, клиренс креатинина 52 мл/мин, гематурия до 90-120 измененных эритроцитов с небольшим количеством гиалиновых цилиндров. При электрофорезе белков мочи – смешанная протеинурия 4,8 г/сутки, неселективная. Гипопротеинемия до 47 г/л с гипо- $\gamma$ -глобулинемией до 7 г/л и дефицитом IgG до 4,1 г/л, гипоальбуминемия до 23 г/л и гиперлипидемия с повышением уровня холестерина до 7,2 ммоль/л.

При непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) цАНКА положительные (1:64). Однако методом ELISA специфичности к протеиназе 3 (ПР 3) или другим известным АНКА-антигенам, таким как миелопероксидаза (МПО), эластаза, катепсин G, лактоферрин или протеин, усиливающий бактерицидную проницаемость (УБП) не выявлено. Антиядерные антитела (АНА) к клеткам Her2 были отрицательными.

Дальнейшее обследование выявило небольшую гипокомплементемию с субнормальным уровнем С4 фракции комплемента (0,09 г/л) и С3с фракции (0,9 г/л). Имелась смешанная криоглобулинемия II типа с повышением уровня криоглобулина до 1,6 г/л, IgM криоглобулина – до 0,3 г/л и IgG криоглобулина – до

1,3 г/л. Ревматоидный фактор (РФ) положительный (85 ЕД/л). Обнаружены антитела к вирусу гепатита С (ELISA). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлена РНК вируса гепатита С (HCV). Генотип HCV 1b (по классификации Симмонса). Активность ГТП была повышена до 27 ЕД/л, активность АСТ, АЛТ и ЩФ была нормальной. При анализе лимфоцитов методом FACS: общее количество лимфоцитов составляет  $672 \times 10^6$  клеток/л с повышением CD3+ клеток (общие Т-лимфоциты) до 86%, отношения Т-хелперов (CD4+) к общему числу Т-клеток (CD4+ / CD3+) до 64% и CD4+ / CD45RO+ (Т-клетки памяти) до 52%. Экспрессия рецепторов к интерлейкину-2 (IL-2R) усилена у 9% Т-клеток (норма 1-5%), уровень в сыворотке растворимых IL-2R (sIL-2R) повышен до 634 ЕД/л (норма < 420 ЕД/л). Уровень CD3+/HLA DR II клеток (активированные Т-лимфоциты) повышен до 18%.

При биопсии почки обнаружены: фиброз двух из шести клубочков и диффузная пролиферация мезангия в остальных клубочках. Атрофия 20-30% канальцевого аппарата коркового слоя. Клеток воспаления в медулярном слое не найдено. В мезангии обнаружены иммунные депозиты (IgM, C1q и C3). При электронной микроскопии выявлены плотные депозиты, незначительное утолщение базальной мембраны клубочков и расплавление ножек подоцитов. В целом по данным биопсии диагностирован мезангио-пролиферативный гломерулонефрит с иммунными комплексами. В соответствии с номенклатурой Конференции в Чепел Хилл (1992 г.) поставлен диагноз ЭСК васкулита, ассоциированного с HCV-инфекцией.

До выявления HCV-инфекции проводилась терапия преднизолоном по 40 мг/сутки, которая, однако, была неэффективной: сохранялся нефротический синдром. В свете данных дообследования (в том числе в связи с выявлением HCV), начато лечение большими дозами рекомбинантного интерферона-альфа2b (IFN- $\alpha$ 2b): по 10 млн. ЕД три раза в неделю. В результате в течение 6 месяцев полностью разрешились пурпура и отеки, протеинурия снизилась до 2,4 г/л. Креатинин плазмы крови составлял при этом 1,1 мг/дл. АНКА не обнаруживались. Кроме того, через 3 месяца лечения в ПЦР уже не выявлялась РНК вируса гепатита С. В дальнейшем доза IFN- $\alpha$ 2b была снижена до 6 млн. ЕД три раза в неделю, и лечение проводилось еще в течение 6 месяцев. На протяжении 1 месяца терапии интерфероном нормализовался уровень CD3+ клеток и CD4+/CD3+, а также IL-2R Т-клеток и sIL-2R. Уровни CD4+/CD45RO+ клеток и CD3+/HLA DR II клеток оставались повышенными.

В период лечения интерфероном произведено протезирование аортального клапана. Кроме того, в связи с появлением атриовентрикулярной (AV) блокады III степени в послеоперационном периоде имплантирован водитель ритма.

### **Наблюдение второе**

У 37 летней женщины, страдавшей с 1966 г. псориазом, в 1995 г. появились генерализованная незудящая уртикарная сыпь и рецидивирующие ангионевротические отеки, которые начались с рук и постепенно распространились по всей поверхности тела. Улучшение отмечалось на фоне терапии кортикостероидами.

Спустя 10 месяцев возникли симптом «красных глаз» и симметричные артриты с поражением нескольких мелких и крупных суставов, в том числе и кистей. При рутинном лабораторном обследовании существенной патологии не выявлено, за исключением С-реактивного белка (СРБ), который составил 1,1 мг/дл, и некоторого снижения уровня С4, при том, что С3 был в пределах нормы. На фоне кортикостероидной терапии в течение 3 месяцев наступило улучшение.

В апреле 1996 г., спустя 1 месяц после выпотного плеврита, впервые выявлена микрогематурия, по поводу которой лечения не проводилось. В мае 1996 г. состояние больной стало прогрессивно ухудшаться. Обнаружена протеинурия. Больная была госпитализирована в наш институт. При физикальном обследовании отмечены псориатические элементы на обоих локтях, отеки лодыжек и симптом «красных глаз», на конечностях – livedo racemosa и уртикарные высыпания. В остальном физикально патологии не обнаружено.

В первые дни пребывания в клинике отмечались ускорение СОЭ от 40 до 70 мм/час и повышение уровня СРБ с 2,8 до 16,2 мг/дл. Протеинурия усилилась с 2 до 11 г/сутки, выявился активный мочево́й осадок – измененные эритроциты до 50-90 в п/зрения, зернистые цилиндры. Уровень креатинина плазмы крови первоначально был нормальным, а затем быстро повысился до 2,1 мг/дл. Выявлена гипокплементемия (СН50 < 10 Ед/мл, С4 < 0,09 г/л, С3 0,3 г/л, Clq 67 мг%), но антитела к Clq не обнаружены (ни IgG, ни IgM). Имелась небольшая смешанная криоглобулинемия (IgG 0,36 г/л, IgM 0,18 г/л). При неоднократных исследованиях ревматоидный фактор (РФ) не обнаружен; цАНКА, первоначально отрицательные, в дальнейшем определились в невысоком титре (1:8), при этом выявлялась специфичность к протеиназе 3 (ПР3 > 128 Ед/л). АНА, цАНКА, антител к ДНК, ENA и антикардиолипидных антител не обнаружено. Данных за гепатиты В, С и G не получено (антитела к ДНК не выявлены, ПЦР РНК отрицательная).

При биопсии почки обнаружены полулуния в 14 из 34 клубочков, небольшая пролиферация мезангия и гиалиновые тромбы в просвете. Уплотнение канальцевых клеток с расширением просвета канальцев, в интерстиции – единичные лимфо-плазмноклеточные инфильтраты. В мезангии обнаружены иммунные депозиты (IgG, IgM, Clq, С3 и, в меньшей степени, IgA). Кроме того, IgM и Clq обнаружены и в зонах гломерулонекроза. При электронной микроскопии найдены мезангиальные и субэндотелиальные, но не субэпителиальные иммунные депозиты. Заключение по результатам биопсии: мезангиопролиферативный интра- и экстракапиллярный некротизирующий гломерулонефрит. Изменения могут быть характерны для криоглобулинемического гломерулонефрита. Исходя из определения Конференции в Чепел Хилл (1992 г.), диагностирована ЭСК.

При биопсии кожи найдены плотные лимфоклеточные инфильтраты вокруг сосудов, фибриноидный некроз отсутствовал. При иммуногистологии выявлены IgG, IgM и С4 в стенках сосудов, что соответствует диагнозу иммунокомплексного васкулита. В сочетании с клиническими данными это позволило поставить диагноз уртикарного васкулита. Легочные функциональные пробы были нормальными.

При УЗИ: почки нормальных размеров со смазанной

границей между паренхимой и чашечно-лоханочным комплексом. Рентгенологически первоначально в легких изменений не выявлено, затем появились диффузные инфильтраты в интерстиции. Данные бронхоскопии без патологии. При лаваже был выявлен асептический лимфоклеточный альвеолит (35% лимфоцитов из  $92 \times 10^6$  клеток). По данным ЭХО-кардиографии имеется небольшой выпот в перикарде. Гастроскопия, исследование стерильного пунктата, капилляроскопия, обследование верхних дыхательных путей и неврологическое обследование патологии не выявили.

Начато лечение метилпреднизолоном по 1000 мг внутривенно три дня подряд с последующим быстрым снижением дозы перорально. Кроме того, больная получала циклофосфамид по 150 мг внутрь. Поскольку функция почек не улучшалась, проведен еще один курс пульс-терапии кортикостероидами, который также не дал существенного эффекта. И лишь после 5 сеансов плазмафереза (обмен 2 литров плазмы с замещением 3,5% человеческого альбумином) уровень креатинина крови нормализовался, хотя протеинурия до 4 г/сутки и активный мочево́й осадок сохранились. Больная выписана через 4 месяца после начала лечения. При выписке она получала поддерживающую дозу преднизолона 10 мг/сут., которая комбинировалась с циклофосфамидом внутрь (150 мг/сут.).

## Обсуждение

Мы представляем наблюдения двух пациенток с системными васкулитами (СВ). В обоих случаях определены цАНКА в сочетании с гломерулонефритом и экстраренальными проявлениями васкулита, что свидетельствовало в пользу диагноза АНКА-ассоциированного васкулита (ААВ). Однако характерные клинические признаки и симптомы ААВ в обоих случаях отсутствовали. В частности ни у одной из пациенток в патологический процесс не были вовлечены дыхательные пути и/или легкие, что столь типично для гранулематоза Вегенера (ГВ), микроскопического полиартериита (МПА) и синдрома Чаржд-Стросса (ЧСС). С другой стороны, в обоих случаях наблюдался нефротический синдром, необычный для ААВ. Кроме того, имелись криоглобулинемия и гипокплементемия (в сочетании с НСВ в одном случае), что также нехарактерно для ААВ (табл. 1). У больной с полулунным нефритом имели место уртикарный васкулит, артриты, плевриты. НСВ при этом не обнаружен. И наконец, интенсивное дополнительное обследование (ЛОР, офтальмологическое, ЯМРТ черепа и др.) не выявило поражений, обычных у больных с ААВ. Поначалу нас смущало, что в обоих случаях на фоне васкулита одновременно выявлялись и АНКА, и криоглобулинемия. Однако потребление комплемента, характерное для группы иммунокомплексных васкулитов (включая эссенциальные криоглобулинемические васкулиты), исключительно редко наблюдается при АНКА-ассоциированных васкулитах, в том числе и при гранулематозе Вегенера, наиболее ассоциированном с цАНКА/ПР3-АНКА. Кроме того, массивная протеинурия мало характерна для ААВ. Гораздо чаще она наблюдается при иммунокомплексных гломерулонефритах, свойственных ЭСК. Иммуногистохимическое исследование

почечного биоптата позволило окончательно дифференцировать «малоиммунный» и иммунокомплексный васкулиты. Более того, выявление HCV в одном случае позволило применить иммуномодулирующую терапию IFN- $\alpha$  вместо традиционной иммуносупрессии.

Суммируя сказанное выше, следует сказать, что иммунные депозиты и гипокомплементемия, которые мы наблюдали в обоих описанных случаях, нехарактерны для АНКА-ассоциированных васкулитов, которым свойственны нормо- или гиперкомплементемия и низкая иммунность. Иммунные депозиты *in situ* при этих заболеваниях отсутствуют или редки. Гораздо чаще, чем при ААВ (ГВ, МПА и ЧСС), гипокомплементемия возникает при узелковом периартериите, смешанном криоглобулинемическом васкулите и, в особенности, при HCV-ассоциированном смешанном криоглобулинемическом васкулите. Она наблюдается также при вторичных васкулитах, включая те, которые осложняют хронические ревматические заболевания (синдром Сьоргена и др.).

Таким образом, дифференциальный диагноз васкулитов должен базироваться на [1] клинике, [2] данных серологических исследований, включая скрининг/определение компонентов комплемента, криоглобулинов, аутоантител, в том числе АНКА, АНА, РФ и др. [3], а также на результатах гистологических и иммуногистологических исследований. Необходимо также серологическое обследование на предмет возможного инфицирования вирусами гепатитов.

### АНКА и васкулит

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНКА) характерны для группы «АНКА-ассоциированных васкулитов» (ААВ), которая включает гранулематоз

Вегенера, микроскопический полиангиит и синдром Чардж-Стросса. ААВ клинически характеризуются гранулематозным (ГВ, ЧСС) или негранулематозным (МПА) воспалением обычно с вовлечением дыхательных путей, включая верхние дыхательные пути, и некротизирующим малоиммунным васкулитом с типичным поражением мелких и средних сосудов [1].

АНКА представляют собой гетерогенную группу аутоантител, которые могут быть определены в непрямом иммунофлюоресцентном тесте (НИФ) и энзим-связанными иммуносорбентными методами (ELISA). При исследовании методом НИФ в фиксированных этанолом гранулоцитах человека различают два типа флюоресценции: классический – цАНКА, который рассматривается как высокоспецифичный для гранулематоза Вегенера, и перинуклеарный (пАНКА), характерный для микроскопического полиангиита. Реже этот тип флюоресценции выявляется при ГВ. Кроме того, он может определяться и при других, главным образом, аутоиммунных состояниях, таких как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит, синдром Фелти и хронические воспалительные заболевания кишечника. Фиксация формальдегидом позволяет различать пАНКА и АНА, в особенности антитела, специфичные для гранулицитов (ГР-АНА).

Значение цАНКА как диагностического маркера ГВ было подтверждено недавно большим проспективным Европейским исследованием. Оно показало, что чувствительность цАНКА как критерия диагностики ГВ составляет 60%, а специфичность – 95% [3]. Однако по данным другого, также недавнего многоцентрового проспективного исследования, в которое было включено 346 пациентов с подозрением на васкулит, чувствительность цАНКА при рутинной скрининговой диагностике ГВ составила лишь 28%, в то время как

Таблица 1

Иммунные изменения, преобладающие при системных васкулитах, и основные типы гиперчувствительности по Кумбсу и Джеллю

| Заболевание                                  | Тип гиперчувствительности по Кумбсу и Джеллю | Данные исследования периферической крови                                   | Иммуногистохимия сосудов <i>in situ</i>                                   |
|--|--|--|---|
| Синдром Чардж-Стросса                        | I  | IgE $\uparrow$ Эоз $\uparrow$<br>АНКА <sup>2*</sup>                        | Малоиммунный? и иммунные депозиты? <sup>##</sup><br>Эоз $\uparrow$        |
| Гранулематоз Вегенера                        | II   | ГР $\beta$ -АНКА   | Малоиммунный <sup>##</sup>  |
| Микроскопический полиангиит                  | II   | МПО-АНКА   | Малоиммунный <sup>##</sup>  |
| Болезнь Кавасаки                             | II   | АБСА   | ?   |
| Узелковый периартериит                       | III  | Вirus гепатиты B,<br>Комплемент $\downarrow$                               | Иммунные депозиты   |
| Болезнь Шенлейн-Генсона                      | III  | IgA $\uparrow$   | Иммунные депозиты IgA   |
| Эссенциальный криоглобулинемический васкулит | III  | Вirus гепатиты C,<br>Комплемент $\downarrow$<br>Криопреципитаты $\uparrow$ | Иммунные депозиты<br>IgG/mRF  |
| Гигантоклеточный артериит                    | IV   | CD <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup><br>Активированные<br>CD68 <sup>+</sup>   | CD3 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup><br>Активированные<br>CD68 <sup>+</sup> |

I – гиперчувствительность немедленного типа;

II – гиперчувствительность, опосредованная антителами;

III – гиперчувствительность, опосредованная иммунными комплексами;

IV – T-клеточная опосредованная гиперчувствительность.

C $\downarrow$  – потребление комплемента;

Эоз  $\uparrow$  – гиперэозинофилия.

<sup>##</sup> – малоиммунный: в тканях отсутствуют иммунные депозиты или их очень немного;

\* – данные литературы различны: обнаруживались АНКА и иммунные депозиты.

CD68 – маркер макрофагов, mRF – моноклональный ревматоидный фактор; МПО – миелопероксидаза

специфичность была равна 98%. Чувствительность теста повышалась до 83%, если анализировались данные, относившиеся только к пациентам с ГВ, подтвержденным биопсией [4]. Мета-анализ 15 исследований, охватывающий 13652 больных и в том числе 736 случаев ГВ, дал совокупную чувствительность 66% и специфичность 98% [5]. В целом эти данные показывают, что ценность исследования цАНКА ограничена его низкой чувствительностью. Из этих данных следует также, что определение цАНКА диагностически наиболее значимо в случаях, когда ГВ не подтвержден, но предполагается.

Эта точка зрения подтверждается последним анализом результатов исследования АНКА в большой обычной лаборатории (Региональной иммунологической лаборатории Белфаста в Северной Ирландии). Общая положительная ценность как предиктора первичных системных васкулитов (ПСВ) составила для цАНКА 38%, а для пАНКА только 20%. Специфичность была выше, если учитывались только АНА-отрицательные случаи с титром АНКА около 1:640. Для цАНКА она составила 90%, для пАНКА – 60% [6].

Методы ELISA используются для дальнейшего определения специфичности антигенов – мишеней АНКА. Например, определение протеиназы 3 при ГВ и АНКА-положительных результатах имеет специфичность 99%, специфичность миелопероксидазы при микроскопическом полиангиите равна 80% [3]. Определяются также и менее значимые антигены – мишени, такие как катепсин G (CG), лактоферрин (LF), лизоцим (LZ) и эластаза лейкоцитов человека (HLE), которые неспецифичны для какого-либо определенного заболевания.

Данные об иммунодиагностической ценности определенных подвидов АНКА повлекло за собой изменение определения системных васкулитов (СВ) на Конференции в Чапел Хилл. Определение первичного СВ был определен с учетом результатов серологического исследования АНКА и размеров вовлеченных в процесс сосудов [1]. Гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит и синдром Чардж-Стросса были отнесены к группе «АНКА-ассоциированных» васкулитов. Однако, как упоминалось выше, АНКА неспецифичны для этой группы системных васкулитов и, несмотря на то, что для ВГ высоко специфичны цАНКА/ПР3-АНКА, а для МПА такой же высокой специфичностью обладают пАНКА/МПО, было описано множество «ложно-положительных» реакций ПР3-/МПО-АНКА (табл. 2).

Недавно Malnic и соавт. [7] сообщили об определении АНКА неизвестной специфичности у 32 из 48 пациентов с HCV-инфекцией. 23% из этих 32 пациентов имели цитоплазматический характер АНКА. У нашей больной с HCV-положительной эссенциальной смешанной криоглобулинемией не удалось выявить субспецифичность АНКА. Мы обследовали семь пациентов с HCV-ассоциированной ЭСК или ассоциированными аутоиммунными заболеваниями и не нашли АНКА ни у кого из них, за исключением описанного случая. До настоящего времени неясно, действительно ли АНКА чаще встречаются при ЭСК или флюоресценция обусловлена иммунными комплексами, связанными с Fc рецепторами нейтрофилов. У нашей больной цАНКА были направлены против ПР3. Однако мы не выявили у этой пациентки образования, и клиническая картина

в сочетании с иммуногистологией свидетельствовали против ГВ. Другие (не обусловленные васкулитом) состояния, ассоциированные с «ложно-положительными» АНКА (табл. 2) были исключены. Таким образом, наши «ложно-положительные» АНКА в описанных двух случаях криоглобулинемических васкулитов позволяют предположить, что цАНКА могут быть менее специфичны для диагностики ГВ, чем это считалось ранее.

Таблица 2

#### Заболевания, вызывающие ложно-положительные реакции АНКА

| Группа заболеваний | Заболевания  |
|--------------------|--|
| Инфекционные       | ВИЧ*, микобактериоз**, эндокардит **, пневмония **, гепатит **, вирусный эпитерит **, муковисцидоз (с вторичной инфекцией) *   |
| Новообразования    | миелома предсердия **, бронхогенный рак легкого, гипернефрома **, рак толстой кишки *, миелодисплазия **, Неходжкин-лимфома ** |
| Другие             | Синдром эссенциальной миалгии **, заболевания, обусловленные антителами к БМК *  |

\* – Сообщения по меньшей мере двух независимых групп;

\*\* – неподтвержденные описания случаев.

БМК – базальная мембрана клубочков

#### Иммунокомплексные васкулиты

Иммунокомплексные васкулиты свойственны первичным васкулитам (болезнь Шенлейн-Геноха, эссенциальный криоглобулинемический васкулит). Чаще они возникают как вторичные в рамках аутоиммунных заболеваний (например, при системной красной волчанке) и инфекций (например, HCV). При некоторых условиях преципитация циркулирующих иммунных комплексов или образование иммунных комплексов *in situ* могут сопровождаться активацией комплемента и лейкоцитов с последующим повреждением эндотелиальных клеток и развитием васкулита.

Иммунокомплексные васкулиты с поражением мелких и средних сосудов могут возникать у 20-30% больных с HCV-ассоциированной криоглобулинемией [8]. Кожные проявления HCV-инфекции неспецифичны и разнообразны [8-10]. Они не ограничиваются классической пурпурой или уртикарным васкулитом, локализующимся обычно на коже конечностей, как в описанном нами случае, когда низкая температура вызывает активацию комплемента [11-13]. Дальнейшими клиническими последствиями HCV-инфекции являются периферическая нейропатия, сухой синдром, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура и аутоиммунный гепатит II типа с LKM 1- антителами [8, 9, 14].

Клинически вовлечение почек при любой форме иммунокомплексного васкулита имеет огромное значение [15]. По данным недавнего обзора гистологических исследований чаще всего при этом наблюдается экссудативный мембрано-пролиферативный гломерулонеф-

рит (МППН) I типа. Некоторыми авторами он определяется как «криоглобулинемический васкулит», поскольку гломерулярные повреждения отличаются от тех, которые можно видеть при идиопатическом МППН или при диффузном пролиферативном ГН, ассоциированном с СКВ. «Интралюминальные тромбы» из аморфного, эозинофильного, PAS-позитивного вещества, содержащего IgG или IgM, как показывает иммуногистология, обнаруживаются более, чем у трети всех больных. Было показано, что депозиты идентичны с циркулирующим криоглобулином (задерживающимся локально или преципитированном), однако определение вирусного генома в биоптате представляется очень сложным [15]. Картина умеренной сегментарной мезангиальной пролиферации, недостаточно типичная для криоглобулинемического ГН, обнаруживается в 10% случаев [15], но она выявляется также и у больных со смешанной криоглобулинемией при доказанном HCV. С другой стороны, до сих пор не достигнуто согласия по вопросу о существовании и частоте HCV-ассоциированного некриоглобулинемического ГН [9, 16]. Моноклональный IgM-ревматоидный фактор (IgM-RF), возможно, играет существенную роль в возникновении гломерулярного заболевания. Это было недавно показано в эксперименте на животных, у которых IgM-RF, изолированный от смешанных криоглобулинов, откладывался в клубочках. Этот процесс может быть опосредован связыванием с фибронектином, как было показано для IgM-RF, но не для других моноклональных и поликлональных IgM. Напротив, IgG антитела могут перекрестно реагировать с гломерулярными антигенами [9, 16-18].

Некоторое объяснение различиям в клинических проявлениях васкулита у больных со смешанной криоглобулинемией и без таковой дано исследованиями, в которых были установлены отличия в гуморальном иммунном ответе на HCV - антигены [19]. Показано, что уровень криоглобулинов коррелирует с появлением пурпуры, хотя некоторые авторы в этом сомневаются [10]. Криоглобулинемия II типа может отличаться от криоглобулинемии III типа более высокой частотой поражения почек, так же, как и более высоким уровнем криоглобулинов и более низким содержанием комплемента [20]. Повышение креатинина сыворотки и снижение уровня С3 были независимыми факторами риска развития почечной недостаточности [21]. Однако хроническая уремия, по-видимому, развивается при этом лишь менее чем в 10% случаев [22]. Иногда уровень циркулирующих криоглобулинов и комплемента может слабо коррелировать с клинической активностью заболевания.

Интересно, как показано в нашем случае, что активный и тяжелый HCV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит может развиваться у больных без клинических проявлений поражения печени, когда, несмотря на тяжелые внепеченочные проявления HCV-инфекции, трансаминазы крови остаются нормальными. Более того, уровень печеночных ферментов не всегда коррелирует с гистологией печени, как было показано в группе из 113 пациентов с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией. У 29% из этих больных не было повышения АЛТ, хотя при биопсии печени в 96% случаев выявлялся фиброз [11].

### **Криоглобулинемия**

Криоглобулин в сочетании с пурпурой как проявление самостоятельного заболевания был впервые описан Лернером и Уотсоном в 1947 г. [23]. В 1974 г. Бруэ и соавт. [24] предложили классификацию криоглобулинемий по трем типам криоглобулинов (табл. 3) [24-27]. Далее была выявлена связь активности ревматоидного фактора (РФ) с моноклональным IgM при криоглобулинемии II типа, с поликлональным IgM или IgA при криоглобулинемии III типа, а также ее связь с низкими температурами в 60% случаев [11]. Криоглобулинемия выявлялась при различных заболеваниях, особенно при вирусных и бактериальных инфекциях, аутоиммунной патологии (СКВ, синдром Сьогрена, ревматоидный артрит и др.) [9, 11, 26, 27], болезнях крови (множественная миелома, хронический лимфолейкоз, Неходжкинская лимфома и др.). Предполагалось, что в отсутствие основного заболевания сочетание системного васкулита и криопреципитирующих иммуноглобулинов должно обозначаться как эссенциальная смешанная криоглобулинемия (ЭСК) [11]. В начале 90 годов было установлено, что «эссенциальная» смешанная криоглобулинемия часто наблюдается при HCV-инфекции, что позволило предположить патогенетическую роль HCV при этом заболевании [9, 11, 28-30]. HCV-РНК была найдена методом ПЦР не только в сыворотке, но и высоко концентрированной форме в криоглобулинах [9, 11]. Оказалось, что HCV является не только гепатотропным, но и лимфотропным вирусом, способным инфицировать до 80% мононуклеаров периферической крови [9, 14]. Была обнаружена связь лимфотропизма с пролиферацией В-клеток, продукцией криоглобулинов и с образованием аутоантител [14, 17, 31]. У нашей первой больной общая популяция В-клеток не была повышена. Однако мы смогли продемонстрировать повышение некоторых субпопуляций Т-лимфоцитов, а именно Т-хелперов и клеток памяти (CD4+, CD4+/CD45RO+), так же, как и активацию Т-клеток (CD3+/HLA-DRII и IL2R+ клеток). В сыворотке уровень растворимых рецепторов к IL2R был значительно повышен. Лечение интерфероном-альфа привело к частичной регрессии этих маркеров активации.

Несмотря на очевидную активацию Т-клеток и возможный лимфотропизм HCV, точный механизм, ведущий к выработке при этой инфекции криоглобулинов и/или аутоантител, до настоящего времени не установлен. Последние гипотезы подразумевают пролонгированную антигенную стимуляцию, суперантигенные и/или поликлональные свойства HCV, активирующие В-клетки, хроническую стимуляцию мононуклеаров, нарушение клиренса иммунных комплексов, антигенную перекрестную реактивность и онкогенную активацию (табл. 3) [11, 17, 32].

Как следствие поликлональной В-клеточной активации, отложение циркулирующих криопреципитирующих комплексов ведет к развитию васкулита вследствие активации системы комплемента через IgG1 и IgG3 компоненты криоглобулинов [9, 11, 14]. Известно, что IgG1 и IgG3 являются основными подклассами IgG в криоглобулинах, наиболее эффективно инициирующими классический путь активации комплемента [11], что и ведет к гипокомплементемии.

До сих пор нет информации о том, насколько ча-

Таблица 3

## Классификация криоглобулинов по Bruet и соавт. [24]

| Тип   | Тип 1                         | Тип 2  | Тип 3                                  |
|---|-------------------------------|--|--|
| Компоненты  | Моноклональный криоглобулин   | Смешанные криоглобулины с моноклональным компонентом и поликлональным IgG  | Смешанный поликлональный криоглобулин* |
| Иммуноглобулины, являющиеся компонентами криоглобулинов | IgM, IgG, IgA или Бенс-Джонса | IgM <sup>++</sup> -IgG<br>IgG <sup>++</sup> -IgG<br>IgA <sup>++</sup> -IgG | IgM-IgG<br>IgM-IgG-IgA                 |

\* Состоит из одного или более поликлональных иммуноглобулинов и иногда из неиммуноглобулиновых молекул, таких как Clq - компонент или β-липопротеин

\*\* Моноклональный компонент криоглобулинового комплекса при 2 типе криоглобулинов

стота и тяжесть проявлений HCV-ассоциированных васкулитов отличается при различных генотипах HCV. В отношении гепатита, однако, показано, что генотип 1b вызывает более тяжелые гистологические изменения и отличается резистентностью к терапии интерфероном [9, 33, 34]. В литературе имеется единственная публикация, в которой сообщается о преобладании смешанной криоглобулинемии при подтипе 2a [14]. В настоящее время определение генотипа HCV по поводу васкулита не может быть рекомендовано как рутинный метод.

Моноклональный IgM, поликлональный IgM и поликлональный IgA могут обладать активностью ревматоидного фактора.

#### Лечение анка-ассоциированных васкулитов

Схемы лечения ANCA-ассоциированных васкулитов, разработанные в настоящее время, основаны на использовании иммуносупрессивных препаратов. В острой фазе заболевания терапия обычно включает ежедневный пероральный прием циклофосфамида (схема Fauci) в сочетании с глюкокортикоидами, которые при тяжелых формах вначале могут применяться в виде «пульсов». Альтернативой являются «пульсы» циклофосфамида 1 раз в 3-4 недели, но при гранулематозе Вегенера [35] их эффективность вызывает сомнение. По достижении ремиссии возможен переход на азатиоприн или метатрексат [36]. Однако, особенно у пожилых больных, это лечение часто сопряжено с побочными эффектами, такими как инфекции, остеопороз, катаракта, синдром Кушинга. Циклофосфамид может вызывать геморрагический цистит и, в зависимости от дозы, повышает риск злокачественных заболеваний, особенно карциномы мочевого пузыря. По данным Национального института здоровья (США), в которых представлен анализ 145 случаев ГВ, при лечении циклофосфамидом циститы возникали в 50% случаев, рак мочевого пузыря – в 5% [37]. Таким образом имеется необходимость в менее токсичных видах лечения. Метатрексат, азатиоприн и циклоспорин-А успешно применялись для закрепления ремиссии [36, 38]. Эффективность метатрексата в качестве базисной терапии в настоящее время изучается [36]. Роль иммуно-терапии (внутривенного введения иммуноглобулинов, моноклональных антител против CD4, CD18, CDw52, пентоксифиллина, плазмафереза) пока не вполне ясна. В настоящее время эти вопросы изучаются в рандомизированных проспективных исследованиях, которые проводятся Европейской исследовательской группой

(«ECSYVASTRIALS»).

#### Лечение эссенциальной смешанной криоглобулинемии

Наша вторая пациентка, у которой не было выявлено ни фактора развития болезни, ни связи с другими заболеваниями, представляет собой случай эссенциальной смешанной криоглобулинемии. Случай является необычным, поскольку он протекал с ранними проявлениями интра/экстракапиллярного пролиферативного некротизирующего ГН в сочетании с «ложно-положительными» цАНКА. Насколько нам известно, этот феномен ранее не был изучен при ЭСК. В этом случае HCV инфекцию выявить не удалось, поэтому основной применять интерферон α (IFN-α) не было. Таким образом лечение этой пациентки состояло в традиционной иммуносупрессии (кортикостероиды, в том числе «пульсы» метилпреднизолона, циклофосфамид). В этом случае был также показан плазмаферез [39, 40]. Первый курс лечения высокими дозами метилпреднизолона внутривенно и циклофосфамида перорально не дал улучшения. Оно было быстро достигнуто, однако, после пяти сеансов плазмафереза. Достигнутая ремиссия поддерживалась далее применением перорально глюкокортикоидов и циклофосфамида. Вопрос о целесообразности IFN-α при таких состояниях остается открытым.

#### Лечение HCV-ассоциированных смешанных криоглобулинемии и васкулитов

До того, как роль HCV в развитии криоглобулинемических васкулитов была установлена, методом выбора в лечении являлась иммуносупрессия, то есть применение кортикостероидов, цитостатиков и/или плазмафереза. В настоящее время, когда при эссенциальной смешанной криоглобулинемии в 80-90% случаев выявляется HCV, появилась возможность применять этио-тропную терапию [17, 31]. При этом имеется в виду противовирусное лечение IFN-α (по 5-6 млн. ед. три раза в неделю), по меньшей мере в течение 6 месяцев. Такое лечение вызывает клиническую ремиссию у многих больных. Однако после его прекращения нередко развиваются обострения [9, 41, 42], даже несмотря на имевшую место сероконверсию. Таким образом возникает необходимость в длительном лечении. Однако эта терапия может осложняться появлением нейтрализующих антител к IFN-α, что может приводить к рецидивам

болезни уже в ходе лечения [43]. В этой связи следует отметить, что IFN- $\alpha$ 2a оказался значительно более антигенным, чем IFN- $\alpha$ 2b или даже лейкоцитарный или лимфобластидный интерферон [44]. В таких случаях преодолеть возникшую проблему может помочь переход на другой тип интерферона. Однако до настоящего времени все еще нет данных о преимуществах одного подтипа IFN- $\alpha$  перед другим в тех случаях, когда он применяется для лечения HCV-ассоциированных гломерулонефритов и васкулитов. У больных с гепатитом С без признаков васкулита лечение лейкоцитарным IFN более эффективно в достижении длительной клинической ремиссии, чем лечение рекомбинантным IFN- $\alpha$  [43]. Другим подходом к снижению частоты обострений, возникающих в условиях лечения низкими дозами IFN- $\alpha$ , является повышение дозы препарата до 10 млн. единиц ежедневно на срок 2 недели с последующим переходом на 10 млн. единиц через день в течение 6 недель. Этот режим был предложен недавно для лечения МППН [45]. Другие подходы к повышению эффективности лечения гепатита С включают добавление рибавирина к IFN- $\alpha$ , комбинацию IFN- $\alpha$  с индометацином или кетопрофеном либо раннее лечение острого гепатита С с целью элиминации HCV [46]. Недавно было показано, что при хроническом гепатите С комбинация IFN- $\alpha$  с рибавирином снижает частоту обострений и повышает частоту длительных ремиссий (40-70%) в сравнении с монотерапией – IFN- $\alpha$  (0-23%) [47]. Однако при быстро прогрессирующем ГН иммуносупрессия остается по-прежнему методом выбора.

### Выводы

Клинические проявления васкулита и обнаружение цАНКА или пАНКА позволяют предположить АНКА-ассоциированный васкулит (например, гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит или синдрома Чардж-Стросса). Однако только дополнительные исследования, в том числе определение уровня комплемента, выявление криоглобулинов и инфекции, а также иммуногистологические доказательства малоиммунного или иммунокомплексного васкулита могут подтвердить или отвергнуть диагноз АНКА-ассоциированного васкулита либо иммунокомплексного васкулита и дифференцировать случаи «ложно-положительных АНКА». Всем больным с васкулитами и/или ГН при поступлении должно проводиться скрининговое исследование криоглобулинов и HCV инфекции, особенно если у них выявляется гипокомplementемия. Поскольку цАНКА могут «ложно-положительными», для подтверждения диагноза необходимы гистологические доказательства иммунокомплексных повреждений. При HCV-ассоциированной смешанной криоглобулемии и иммунокомплексном / криоглобулемическом васкулите, если заболевание протекает без непосредственной угрозы жизни больного или органной недостаточности, возможна терапия IFN- $\alpha$ . В то же время, в тех случаях эссенциальной смешанной криоглобулинемии, которые не являются вторичными по отношению к инфекции и другим заболеваниям, по-прежнему показаны традиционная иммуносупрессивная терапия и плазмаферез.

### Литература

1. **Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K.** et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-192.
2. **Gross W.L., Csernok E.** Immunodiagnostic and pathophysiologic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 11-19.
3. **Hagen E.C., Andrassy K., Csernok E.** et al. The value of indirect immunofluorescence and solid phase techniques for ANCA detection: a report of the first phase of an international cooperative study on the standardization of ANCA assays. *J Immunol Methods* 1993; 159: 1-16.
4. **Rao J.K., Allen N.B., Feussner J.R., Weinberger M.** A prospective study of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) and clinical criteria in diagnosing Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1995; 346: 926-31.
5. **Rao J.K., Weinberger M., Oddone E.Z., Aleen N.B., Landsman P., Feussner J.R.** The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener's granulomatosis. A literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 925-932.
6. **Edgar J.D.M., McMillan S.A., Bruce J.N., Caulan S.K.** An audit of ANCA in routine clinical practice. *Postgrad Med J* 1995; 71: 605-612.
7. **Malnick S.D.H., Bass D.D., Sthoeger Z.M.** C-ANCA as a marker of Wegener's disease (Letter). *Lancet* 1996; 347: 117-118.
8. **Pawlotsky J.-M., Dhumeaux D., Bagot M.** Hepatitis C virus in dermatology. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1185-1193.
9. **Gumber S.C., Chopra S.** Hepatitis C. a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 1995; 123: 615-620.
10. **Dupin N., Chosidow O., Lunel F.** et al. Essential mixed cryoglobulinemia. A comparative study of dermatologic manifestations in patients infected or noninfected with hepatitis C virus. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1124-1127.
11. **Wong V.S., Egner W., Elsey T.** et al. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C infection. *Am J Clin Pathol* 1996; 104: 25-31.
12. **Katayama I., Kimura K., Nishioka K.** Cold induced complement activation in hepatitis C virus associated vasculopathy. *J Rheumatol* 1995; 22: 1806-1807.
13. **Vitali C., Ferri C., Nasti P.** et al. Hypercomplementemia as a marker of the evolution from benign to malignant B cell proliferation in patients with type II mixed cryoglobulinemia. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 791-792.
14. **Zignego A.L., Ferri C., Giannini C.** et al. Hepatitis C virus genotype analysis in patients with type II mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1996; 124: 31-34.
15. **Fornasieri A., D'Amico G.** Type II mixed cryoglobulinemia, hepatitis C virus infection, and glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl. 4]: 25-30.
16. **D'Amico G.** Is type II mixed cryoglobulinemia an essential part of hepatitis C virus (HCV) – associated glomerulonephritis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1279-1282.
17. **Pasero G.P., Bombardieri S., Ferri C.** From internal medicine to rheumatology and back: the example of mixed cryoglobulinemia. *Am J Med* 1995; 13: 1-5.
18. **Dolcher M.P., Marchini B., Sabbatini A.** et al. Autoantibodies from mixed cryoglobulinemia patients bind glomerular antigens. *Am J Med* 1994; 96: 317-322.
19. **Gabrielli A., Zhang Z.-X., Cherubini G.** et al. Differential humoral immune response against hepatitis virus antigenic synthetic peptides in infected patients with and without mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Immunol* 1996; 105: 59-64.
20. **Monti G., Galli M., Invernizzi F.** et al. Cryoglobulinemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. *Q J Med* 1995; 88: 115-126.
21. **Tarantino A., Campise M., Banfi G.** et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995; 47: 618-623.
22. **Cacoub P., Musset L., Lunel F.** et al. Hepatitis C virus and essential mixed cryoglobulinemia. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 689-692.
23. **Lerner A.B., Watson C.J.** Studies of cryoglobulins. I. Unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). *Am J Med Sci* 1947; 214: 410-415.
24. **Brouet J.-C., Clauvel J.-P., Danon F.** et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57: 775-788.
25. **Abel G., Zhang Q.-X., Agnello V.** Hepatitis C virus infection in type II mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1341-1349.
26. **Bloch K.J.** Cryoglobulinemia and hepatitis virus. *N Engl J Med*

1992; 327: 1521-1522.

27. **Karlsberg P.L., Lee W.M., Casey D.L.** et al. Cutaneous vasculitis and rheumatoid factor positivity as presenting signs of hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1119-1123.

28. **Pasqual M., Perrin L., Giostra E.** et al. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 1990; 162: 569-570.

29. **Ferri C., Greco F., Longobardo G.** et al. Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1606-1610.

30. **Agnello V., Chung R.T., Kaplan L.M.** A role for hepatitis V virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327:1490-1495.

31. **Pawlotsky J.-M., Roudot-Thoraval F., Simmonds P.** et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995; 122: 169-173.

32. **Sansono D., Jacobelli R., Cornacchiulo V.** et al. Detection of hepatitis C virus (HCV) proteins by immunofluorescence and HCV RNA genomic sequences by non-isotypic in situ hybridization in bone marrow and peripheral blood mononuclear cells of chronically HCV-infected patients. *Am J Pathol* 1996; 103: 414-421.

33. **Martin P.** Hepatitis C genotypes: The key to pathogenicity? *Ann Intern Med* 1995; 122: 227-228.

34. **Sinico R.A., Ribero M.L., Fornasieri A.** et al. Hepatitis C virus genotype in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Q J Med* 1995; 88: 805-810.

35. **Reinhold-Keller E., Kekow J., Schnabel A.** et al. Influence of disease manifestation and antineutrophil cytoplasmic antibody titer on the response to pulse cyclophosphamide therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 919-924.

36. **Gioss W.L.** New developments in the treatment of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 11-19.

37. **Tallar-Williams C., Hijazi Y., Walter M.** et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 477-484.

38. **DeGroot K., Reinhold-Keller E., Tatsis E.** et al. Therapy for

the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. *Methotrexate versus trimethoprim/sulfamethoxazole. Arthritis Rheum* 1996; 39: 2052-2061.

39. **Sinico R.A., Fornasieri A., Fiorini G.** et al. Plasma exchange in the treatment of essential mixed cryoglobulinemia nephropathy. Long-term follow up. *Int J Artif Organs* 1984; 8: 15-18.

40. **De Vecchi A., Montagnino G., Pozzi C.** et al. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in essential mixed cryoglobulinemia nephropathy. *Am J Nephrol* 1983; 19: 221-227.

41. **Durand J.M., Cretel E., Kaplanski G.** et al. Long-term results of therapy with interferon alpha for cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. *Am J Nephrol* 1994; 13: 123-125.

42. **Gilli P., Stabellini N., Storari A.** et al. Effect of human leukocyte alpha interferon on cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 526-528.

43. **Antonelli G., Gianelli G., Currenti M.** et al. Antibodies to interferon (IFN) in hepatitis C patients relapsing while continuing recombinant IFN- $\alpha$  therapy. *Clin Exp Immunol* 1996; 104: 384-387.

44. **Finter N.B.** The naming of cats—and alpha interferons. *Lancet* 1996; 348: 348-349.

45. **Yamabe H., Johnson R.J., Gretch D.R.** et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection responsive to interferon- $\alpha$ . *Am J Kidney Dis* 1995; 25:67-69.

46. **Sharara Al., Hunt C.M., Hamilton J.D.** Hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996;125: 658-668.

47. **Hoofnagle J.H., Di Bisceglie.** The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 347-356.

48. **Gross W.L., Hauschild S., Schmitt W.H.** Immundiagnostische und immunpathogenetische Bedeutung von Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörpern. *Dtsch Med Wochenschr* 1993; 118: 191-199.

## Гемодиализ: «сухой вес»; история концепции\*

**Бернард Шарра**

**Центр искусственной почки Тассена, Тассен, Франция**

### «Dry weight» in dialysis: the history of a concept

**Bernard Charra**

*Ключевые слова: сухой вес, гемодиализ, артериальная гипертензия.*

#### Введение

В серии публикаций, посвященных истории научных и персональных достижений, уместно отдать должное истории такой важной концепции как «сухой вес» в условиях длительного диализа.

В 1923 году Наас отметил, что с помощью диализа можно удалять жидкость из организма пациента. Двадцать лет спустя Kolff впервые применил в клинике искусственную почку [1], Alwall создал первый диализатор со специальным устройством для ультрафильтра-

ции [2]. Таким образом был открыт путь к длительной терапии гемодиализом, действительно начавшийся в Сиэтле в 1960 г. [3], тогда, когда стал реальностью долго функционирующий сосудистый доступ.

#### **Понятие об экстрацеллюлярном объеме (ЭЦО). Натрий и почки**

Спустя 100 лет после того, как Клод Бернар ввел понятие «внутренней среды», была изучена анатомия

\* Bernard Charra «Dry weight» in dialysis: the history of a concept. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1998. 13: 1882-85, публикуется по согласованию с автором и с разрешения Oxford University Press